



TITLE:

Pivotal roles of Kupffer cells in the
progression and regression of DDC-induced
chronic choangiopathy(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Jemail, Leila

CITATION:

Jemail, Leila. Pivotal roles of Kupffer cells in the progression and regression of DDC-induced chronic choangiopathy. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21617>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	Leila Jemal
論文題目	Pivotal roles of Kupffer cells in the progression and regression of DDC-induced chronic cholangiopathy （DDC 誘導性胆汁うっ滞症の進展期および回復期においてクッパ細胞は中心的な役割を果たす）		
（論文内容の要旨）			
<p>Macrophages have crucial roles in innate and adaptive immunity. Their main functions are maintenance of physiological stability and protection of the body from various antigens. However, some previous studies have shown that macrophages also contribute to the progression of various diseases, such as cancer and obesity. Kupffer cells (KCs), which are liver-specific macrophages, are key players in maintaining tissue homeostasis and are involved in various liver diseases, such as nonalcoholic fatty liver disease and acute liver injury. However, the roles of KCs in the pathogenesis of cholangiopathy, mainly comprising primary sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis, are largely unknown. Therefore, elucidation of the roles of KCs in disease pathogenesis is essential for the development of novel therapeutic strategies. This study aimed to investigate the precise roles of KCs in both the progression and regression phases in a 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC)-induced cholangiopathy model, a well-established model that mimics primary sclerosing cholangitis. In the early phase of DDC-induced cholangiopathy (after intake of DDC for 7 days), the number of KCs increased significantly as the disease progressed over time. Moreover, the severity of morphological and functional changes in KCs was associated with abnormal phenotypic changes in other liver cells, such as hepatocyte necrosis, abnormal biliary epithelial cell proliferation, liver sinusoidal endothelial cell dysfunction, and hepatic stellate cell activation in collagen-secreting myofibroblasts. In contrast, KC depletion by intraperitoneal administration of clodronate liposomes suppressed the progression of the disease and maintained the original phenotypes of other cells. Notably, during the regression phase (intake of DDC for 14 days plus intake of a standard diet for 7 days), the number of KCs decreased significantly, and the other cells redifferentiated to their quiescent state, indicating the resolution and reduction of inflammatory processes. Moreover, KC depletion delayed the recovery of the other cells by maintaining them in an active state. These findings suggested that KCs play detrimental roles in the progression phase, but are beneficial in the regression phase by mediating interactions between other liver cells and triggering their phenotypic redifferentiation. The current study provides new insights into the roles of KCs in the pathogenesis of cholangiopathy.</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>クッパー細胞は、肝臓レジデントのマクロファージであり、恒常性維持に関わるだけでなく、様々な疾患の病態進展にも寄与することが分かっている。しかし、慢性胆汁うっ滞症におけるクッパー細胞の役割に関する報告はない。そこで、申請者らは 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC) を C57BL/6 マウスに 1 週間投与し、胆汁うっ滞症の病態進展期モデルを作製した。その結果、免疫組織学的にも超微細構造的にもクッパー細胞が時間依存性に増加し、肝細胞、胆管上皮、類洞内皮や肝星細胞の異常活性化と関連していることが分かった。一方、クッパー細胞を枯渇化するクロドロネートをこのモデルマウスに投与すると、病態進展が抑えられることが分かった。次に、DDC を 2 週間投与後に通常の餌に 1 週間戻した病態回復期モデルを作製したところ、クッパー細胞数の減少と炎症や線維化反応からの回復が関連していることが分かった。この回復期にクロドロネートを投与すると、肝臓の他の細胞の病的変化からの回復が遅延し、病態回復が阻害されることが分かった。以上の結果から、クッパー細胞は、胆汁うっ滞の病態の進展と回復のいずれにおいても、それらを促進する異なる役割を担うことが初めて示された。このため、ヒトの胆汁うっ滞症においてもクッパー細胞を標的とした新しい治療法の開発に繋がると期待される。</p> <p>以上の研究は、クッパー細胞の胆汁うっ滞症における役割の解明に貢献し、胆汁うっ滞症研究の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 3 0 年 7 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>

要旨公開可能日： 年 月 日 以降